

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-42053

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 C 281/16

A 61 K 31/34

31/445

識別記号

A E D

A B J

庁内整理番号

6761-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)2月13日

※

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全17頁)

⑭ 発明の名称 アミノグアニジン誘導体およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

⑯ 特 願 平1-104170

⑰ 出 願 平1(1989)4月24日

優先権主張

⑱ 昭63(1988)4月26日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-101365

㉑ 発 明 者 大 内 田 修 一 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉒ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉓ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

㉔ 代 理 人 弁理士 大家 邦久  
最終頁に続く

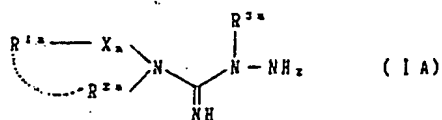
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

アミノグアニジン誘導体およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式



〔式中、

( i )  $R^{2a}$  と  $R^{3a}$  がともに水素原子を表わし、かつ  $-X_a - R^{1a}$  が  $n$ -ブチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-メチルベンジル基、3-ニトロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-2-プロペニル基または1-ナフチルメチル基を表わすか、

( ii )  $R^{2a}$  のみが水素原子を表わし、かつ

$-X_a - R^{1a}$  がベンジル基を表わし、かつ  $R^{3a}$  がメチル基を表わすか、または  $-X_a - R^{1a}$  と  $R^{3a}$  がともにフェニル基を表わすか、

( iii )  $R^{3a}$  のみが水素原子を表わし、

$-X_a - R^{1a}$  と  $R^{2a}$  がともにエチル基を表わすか、

$-X_a - R^{1a}$  と  $R^{2a}$  がともに  $n$ -ブチル基を表わすか、

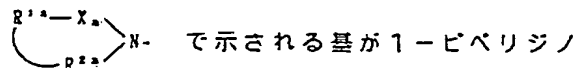
$-X_a - R^{1a}$  がベンジル基を表わし、かつ

$R^{2a}$  がフェニル基を表わすか、 $-X_a - R^{1a}$  がフェニル基を表わし、かつ

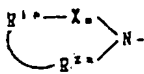
$R^{2a}$  がメチル基を表わすか、または  $-X_a - R^{1a}$  がベンジル基を表わし、

かつ  $R^{2a}$  がメチル基を表わすか、

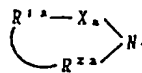
( iv )  $R^{3a}$  のみが水素原子を表わし、



基、1-(1,2,3,4-テトラヒドロ)イソキノリル基、1-ピロリジニル基、4-モルフォリノ基または4-ヒドロキシピペリジノ基を表わすか、

(V)  で示される基が4-モル

フォリノ基を表わし、かつ  $R^{3a}$  がメチル基を表わすか、または

 で示される基が4-ヒドロキシ

ビペリジノ基を表わし、かつ  $R^{3a}$  がプロピル基を表わすか、または

(vi)  $-X_a - R^{1a}$  と  $R^{2a}$  がともに水素原子を表わし、かつ  $R^{3a}$  がベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、シクロベンチルメチル基または2-ピリジル基を表わす。]

で示されるアミノグアニジン誘導体またはその酸付加塩。

2) 化合物が、

1-アミノ-3-ベンジルグアニジン、  
1-アミノ-3-フェネチルグアニジン、  
1-アミノ-3-n-プロピルグアニジン、  
1-アミノ-3-シクロヘキシルグアニジン、

1-アミノ-1-フェニル-3-フェニルグアニジン

である請求項第1項記載の化合物。

4) 化合物が、

1-アミノ-3, 3-ジエチルグアニジン、  
1-アミノ-3-ベンジル-3-フェニルグアニジン、

1-アミノ-3-メチル-3-フェニルグアニジン、

1-アミノ-3-ベンジル-3-メチルグアニジン または

1-アミノ-3, 3-ジ-n-プロピルグアニジン、  
である請求項第1項記載の化合物。

5) 化合物が、

1-ビペリジンカルボヒドラジド イミド、  
1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ)イソキノ  
リンカルボヒドラジド イミド、

1-ピロリジンカルボヒドラジド イミド、  
4-モルフォリンカルボヒドラジド イミド ま  
たは

1-アミノ 3-(4-クロロベンジル)グアニ  
ジン、

1-アミノ-3-(4-フルオロベンジル)グア  
ニジン、

1-アミノ-3-(4-メトキシベンジル)グア  
ニジン、

1-アミノ-3-(4-メチルベンジル)グアニ  
ジン、

1-アミノ-3-(1-ナフチルメチル)グアニ  
ジン、

1-アミノ-3-(3-ニトロベンジル)グアニ  
ジン、

1-アミノ-3-(3-フェニル-2-プロベニ  
ル)グアニジン、または

1-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジル)  
グアニジン

である請求項第1項記載の化合物。

3) 化合物が、

1-アミノ-1-メチル-3-ベンジルグアニジ  
ン または

1-(4-ヒドロキシ)ビペリジンカルボヒドラ  
ジド イミド

である請求項第1項記載の化合物。

6) 化合物が、

N'-メチル-4-モルフォリンカルボヒドラジド  
イミド または

N'-n-プロピル-1-(4-ヒドロキシ)ビペ  
リジンカルボヒドラジド イミド

である請求項第1項記載の化合物。

7) 化合物が、

1-アミノ-1-フェネチルグアニジン、

1-アミノ-1-ベンジルグアニジン、

1-アミノ-1-(3-フェニルプロピル)グア  
ニジン、

1-アミノ-1-シクロベンチルメチルグアニ  
ジン または

1-アミノ-1-(2-ピリジル)グアニジン  
である請求項第1項記載の化合物。

8)

i) 一般式



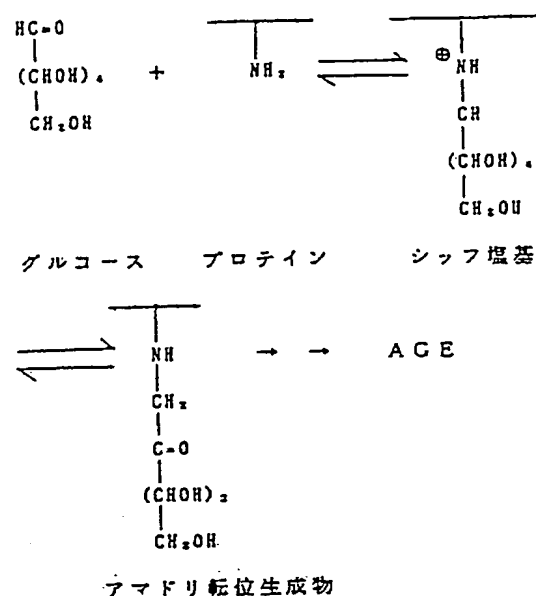
応が生体内でも起こりうることを示唆した。

1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモグロビンの小成分であるHbA1c が糖尿病患者において増加することを報告した[Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]。さらにこのHbA1c の化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること[Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992(1977)]、及びこの反応は非酵素的(nonenzymatic)に起こること[Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシル化(glycosylation)を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物[進行したグリコシル化生成物 (AGEと略記する。) という。]の溶解

度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウリー (Brownlee) らによると以下の通りである[Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629(1986)]。



メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており[Honnier, V. H. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D. C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している[Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間わたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現われること[Honnier, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431(1982)]が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内S-H基

に酸素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する[Honnier, V. H. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している。[Chiou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem., 256, 5176(1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎系球体基底膜、皮膚、腱などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており[Honnier, V. H., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci., 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると考えられている[Rose-

nburg, H., Hodrak, J. B., Hassing, J. H., Al-Turk, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)]。

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Honninger, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。

〔従来の技術〕

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ (*in vitro*) において、メイラード反応を阻害すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁における AGE (Advanced Glycosylation End Products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカ

シ、 $R^{2C}$ は水素原子または炭素数1～3のアルキル基を表わし、 $R^{3C}$ はアミノ基、ヒドラジノ基、ジアルキルアミノ基（炭素数1～3個）、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、アルキルアミノ（炭素数1～3個）、ジフェニルアミノ、2-チエニルメチルアミノ、2-フラニルメチルアミノまたは2-、3-および4-ピリジニルメチルアミノを表わし、 $R^{4C}$ は水素原子を表わし、 $L$ および $L'$ は二塩基性有機酸を表わす。〕（記号の定義は一部を抜粋したものである。）で示される化合物が抗癌剤として有用である旨開示されており、

②カナダ特許 755,123号明細書には一般式

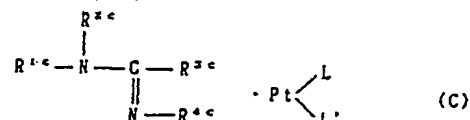


〔式中、 $R$ はフェネチル、3-フェニルプロピル、またはハロゲン原子あるいはアルキル基1個で置換されたベンジル基を表わし、 $R'$ は水素原子ま

ニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基（グアニジノ基に結合したアミノ基）を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

また、本発明化合物と構造が同じか、あるいは本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、①特開昭62-45593号すなわち米国特許 210,291号明細書に、一般式

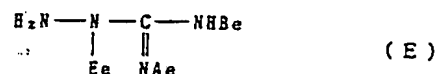


〔式中、 $R^{1C}$ はアミノ基またはベンジル基を表わ

または低級アルキル基を表わす。〕

で示される化合物が降圧剤として有用である旨開示されており、

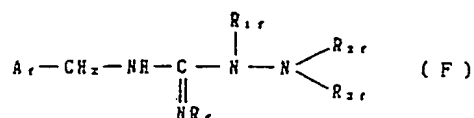
③特公昭 47-9596号明細書およびDerwent No.66-26,286のabstractには一般式



〔式中、 $Ae$ および $Ee$ は水素原子、任意に、枝分かれしている炭素数1個～6個のアルキル基または1個以上の水酸基で置換されているアリサイクリック基を表わし、 $Be$ は水素原子、1個以上の水酸基で置換されてもよいアリサイクリック、または、直鎖または分枝鎖の炭素数1～6個のアルキル基を表わす。〕（記号の定義は一部を抜粋したものである。）

で示される化合物が強心剤として開示されており、

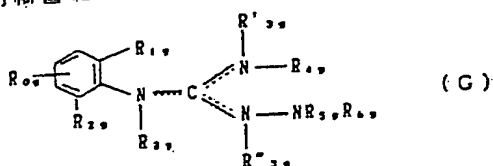
④米国特許 3,377,381号明細書には、一般式



[式中、 $A_f$  は2位にハロゲンが置換したフェニル、 $o$ -トリル、またはナフチル基を表わし、 $R_f$ 、 $R_{1f}$ 、 $R_{2f}$ および $R_{3f}$ は水素原子またはメチル基を表わす。]

で示される化合物が降圧剤として有用である旨開示されており、

④特開昭50-77328号すなわち米国特許 3,972,932号明細書には、一般式



[式中、グアニジノ基中の炭素原子とその炭素原子に隣接した窒素原子の1個が二重結合で結合し、 $R_{0g}$ が水素原子、ハロゲン、水酸基または炭素数1~6個のアルキルあるいはアルコキシ基であり、 $R_{1g}$ と $R_{2g}$ はハロゲン、水酸基または炭素数1~4個のアルキルあるいはアルコキシ基であり、 $R_{3g}$ 、 $R'_{3g}$ と $R''_{3g}$ は水素原子または炭素数1~4個のアルキル基(ただし、二重結合のた

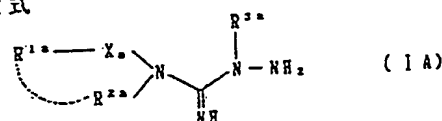
め、 $R_{3g}$ 、 $R'_{3g}$ および $R''_{3g}$ は同時に存在することはない。)を表わし、 $R_{4g}$ は水素原子、炭素数1~4個のアルキルあるいはアルコキシ基、水酸基、アミノ基または炭素数1~4個のアルキル基1個か2個で置換されるアミノ基を表わし、 $R_{5g}$ および $R_{6g}$ は水素原子、炭素数1~6個のアルキルあるいはアシル基を表すか、 $R_{5g}$ と $R_{6g}$ がいっしょになってアルキリデン、シクロアルキリデンまたはアラルキリデン基を表す。(ただし、 $R_{4g}$ がメチル基で、 $R_{0g}$ 、 $R_{3g}$ 、 $R'_{3g}$ 、 $R_{5g}$ と $R_{6g}$ が水素原子を表わすとき、 $R_{1g}$ と $R_{2g}$ はともにメチル基を表わさない。)

で示される化合物が降圧剤として有用である旨開示されている。

[発明の開示]

本発明は、

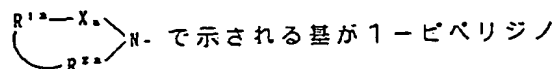
1) 一般式



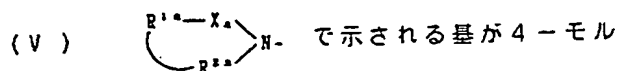
[式中、

または $-X_a - R^{1a}$ がベンジル基を表わし、かつ $R^{2a}$ がメチル基を表わすか、

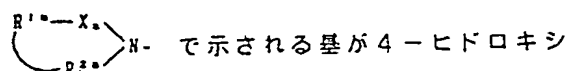
(iv)  $R^{3a}$ のみが水素原子を表わし、



基、1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ)イソキノリル基、1-ピロリジニル基、4-モルフォリノ基または4-ヒドロキシピペリジノ基を表わすか、



フォリノ基を表わし、かつ $R^{3a}$ がメチル基を表わすか、または



ピペリジノ基を表わし、かつ $R^{3a}$ がブロビル基を

(i)  $R^{2a}$ と $R^{3a}$ がともに水素原子を表わし、かつ $-X_a - R^{1a}$ が $o$ -ナフチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-メチルベンジル基、3-ニトロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-2-プロペニル基または1-ナフチルメチル基を表わすか、

(ii)  $R^{2a}$ のみが水素原子を表わし、かつ $-X_a - R^{1a}$ がベンジル基を表わし、かつ $R^{3a}$ がメチル基を表わすか、または $-X_a - R^{1a}$ と $R^{3a}$ がともにフェニル基を表わすか、

(iii)  $R^{3a}$ のみが水素原子を表わし、  
 $-X_a - R^{1a}$ と $R^{2a}$ がともにエチル基を表わすか、  
 $-X_a - R^{1a}$ と $R^{2a}$ がともに $o$ -ナフチル基を表わすか、  
 $-X_a - R^{1a}$ がベンジル基を表わし、かつ $R^{2a}$ がフェニル基を表わすか、  
 $-X_a - R^{1a}$ がフェニル基を表わし、かつ $R^{2a}$ がメチル基を表わすか、

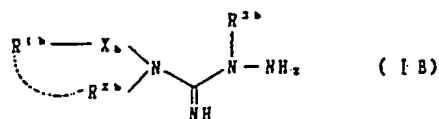
表わすか、または

(vi)  $-X_a - R^{1a}$ と $R^{3a}$ がともに水素原子を表わし、かつ $R^{3a}$ がベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、シクロペンチルメチル基または2-ピリジル基を表わす。]

で示されるアミノグアニジン誘導体またはその酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

3) (IA)で示される化合物を含む、一般式





いずれの基も好ましい。

一般式(I B)中、 $R^{1b}$ 中の炭素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい、単環、二環もしくは三環の炭素数15個以下の芳香族環をいう。

これらの環としては、例えばベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ピフェニレン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられるが、特に好ましいのはベンゼンおよびナフタレン環である。

一般式(I B)中、 $R^{1b}$ 中の複素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環の炭素および異項原子数15個以下の複素環をいう。

これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ビリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾ

性体基であり、炭素数2~4個のアルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。また $X_b$ は単結合も好ましい。

一般式(I B)中、 $R^{3b}$ が表わす炭素数1~4個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基であり、炭素数7~10個のフェニルアルキル基とは、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基および4-フェニルブチル基を表わし、いずれの基も好ましい。また、 $R^{3b}$ は水素原子、フェニル基またはピリジル基も好ましい。

一般式(I B)中、 $\begin{matrix} R^{1b}-X_b \\ \text{---} \\ R^{2b} \end{matrix} > N-$  が表わす、

窒素原子を1個だけ含むか、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含む炭素数3~10個の複素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい単環もしくは二環の複素環をいい、例えば、ピロール、イソキサゾール、ビリジン、イソキノリン、

チオフェン、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナントリジン、キサントシン、フェナジン、フェノチアジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

一般式(I B)中、 $R^{1b}$ 中の置換基が表わすハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、炭素数1~4個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基であり、炭素数1~4個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。 $R^{1b}$ 中の置換基は、ニトロ基も好ましく、また $R^{1b}$ が無置換の炭素環および複素環を表わす場合も好ましい。

一般式(I B)中、 $X_b$ が表わす炭素数1~4個のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトリメチレン基およびそれらの異

キノリン、ピロリジン、ピベリジン、インドリン、イソインドリンおよびモルフォリン環である。これらの環は水酸基で置換されているか、または無置換である。

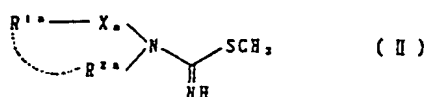
一般式(I A)および(I B)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式(I A)および(I B)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

[本発明化合物の製造方法]

一般式(I A)の化合物は、下記の方法で製造

することができる。

すなわち、一般式



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]で示される化合物と、一般式



〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕で示される化合物を水、アルカノール（例えばメタノール、エタノール）中で、室温で反応させるか、一般式



〔式中の記号は前記と同じ意味を表わす。〕  
で示される化合物とアンモニアを、硫酸アンモニウムの存在下水中で遠流しながら反応させることにより製造することができる。

一般式 (I B) の化合物も一般式 (I A) の化

内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および／または予防に有用である。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

### (1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本発明薬剤の効果を測定するため、以下の条件で反応を行なった。

ウシ血清アルブミン100 mg/mL、グルコース200mM、試験薬剤（6mM、ただし実施例2および2(a)の化合物は30mM）を、pH7.38の0.5Mリン酸塩緩衝液にそれぞれ（ ）内の濃度になるように溶解し、37℃で1週間インキュベーションした。

インキュベーション後、溶液を同リン酸塩緩衝液にて100倍希釈し、励起波長360 nm、蛍光波長450 nmで蛍光測定した。

阻害率（%）は以下の式により算出した。

合物と同様の方法によって製造することができる。

〔出発物質〕

本発明における一般式(Ⅱ)、(Ⅲ)および(Ⅳ)で示される原料化合物および各試薬はすべてそれ自身公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸溜、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、あるいは、カラムクロマトグラフィまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

〔效 果〕

一般式 (I A) および (I B) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白

$$\text{阳害率}(\%) = [\Delta I - (\Delta I_1 - (\Delta I_1 + \Delta I_2 + \Delta I_3))] / (\Delta I)$$

$\Delta I_1$  : 本発明化合物の蛍光、

$\Delta I_2$  : (本発明化合物+グルコース)の蛍光、

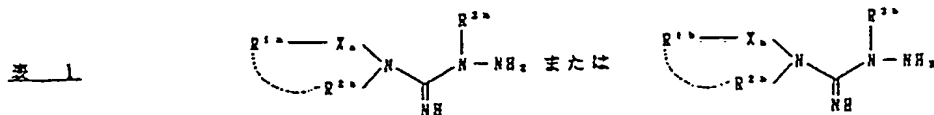
$\Delta I_3$  : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン) の  
蛍光、

$\Delta I_4$  : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン + グルコース) の螢光。

Δ I : (牛血清アルブミン+グルコース)の蛍光

## (2) 結果

結果を表 1 に示す。



実施例 番号	$\begin{array}{c} \text{X}-\text{R}^{1,a} \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{R}^{2,b} \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{X}-\text{R}^{1,b} \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{R}^{2,a} \end{array}$	$\text{R}^{2,a}$ または $\text{R}^{2,b}$	塩	名 称	阻害(%)
1	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-ベンジルグアニジン ヨウ化水素酸塩	63
1(a)	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-フェニルグアニジン ヨウ化水素酸塩	72
1(e)	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-(4-フルオロベンジル)グアニジン ヨウ化水素酸塩	43
1(f)	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-(4-メトキシベンジル)グアニジン ヨウ化水素酸塩	54
1(h)	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-(1-ナフチルメチル)グアニジン ヨウ化水素酸塩	51
1(i)	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	H	ヨウ化水素酸塩	1-アミノ-3-(3-ニトロベンジル)グアニジン ヨウ化水素酸塩	57

表 1 (続き)

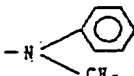
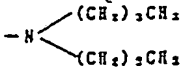
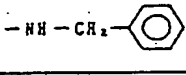
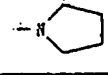
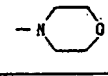
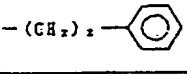
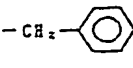
実施例 番 号	$\begin{array}{c} \text{X}^1-\text{R}^1 \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{R}^2 \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{X}^1-\text{R}^1 \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{R}^2 \end{array}$	$\text{R}^2$ または $\text{R}^3$	塩	名 称	阻害(%)
1(o)		H	ヨウ化水 素酸塩	1-アミノ-3-メチル-3-フェニ ルグアニジン ヨウ化水素酸塩	54
1(g)		H	ヨウ化水 素酸塩	1-アミノ-3,3-α-ブチルグアニ ジン、ヨウ化水素酸塩	34
1(r)		CH <sub>3</sub>	ヨウ化水 素酸塩	1-アミノ-1-メチル-3-ベンジ ルグアニジン ヨウ化水素酸塩	36
1(u)		H	塩酸塩	1-ピロリジルカルボヒドラジド イミド 塩酸塩	43
1(v)		H	塩酸塩	4-モルフォリノカルボヒドラジド イミド 塩酸塩	36
2	-NR <sub>2</sub>		—	1-アミノ-1-フェニルグアニジ ン	71
2(a)	-NR <sub>2</sub>		—	1-アミノ-1-ベンジルグアニジン	50

表 1 (続き)

実施例 番 号	$\begin{array}{c} \text{X}-\text{R}^{1*} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{R}^{2*} \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{X}-\text{R}^{1*} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{R}^{2*} \end{array}$	$\text{R}^{2*}$ または $\text{R}^{3*}$	塩	名 称	阻 害 (%)
2(b)	$-\text{NH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	-	1-アミノ-1-(3-フェニルプロ ピル)グアニジン	50
2(c)	$-\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_9$	-	1-アミノ-1-シクロペンチルメチ ルグアニジン	56

表 I から本発明化合物及びその酸付加塩はメイ  
ラード反応阻害作用を有することが理解される。

#### 〔毒 性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、  
医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにお  
けるメイラード反応に起因する疾患の治療およ  
び／または予防に有用であることが確認された。

#### 〔投与量〕

一般式 (I A) および (I B) で示される本発  
明化合物およびその酸付加塩を上記の目的で用い  
るには、通常全身的あるいは局所的に、経口また  
は非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症  
状、治療効果、投与方法、処理時間等により異な  
るが、通常成人ひとり当たり、1回につき1mg～  
1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与され  
るか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg  
～100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与  
(好ましくは静脈内投与) される。もちろん前記  
したように、投与量は種々の条件で変動するので、  
上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある

し、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物とし  
ては、錠剤、散剤、顆粒錠剤等が含まれる。この  
ような固体組成物においては、ひとつまたはそれ  
以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な  
希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、  
微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリ  
ドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合  
される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈  
剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウ  
ムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウ  
ムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラ  
ギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。  
錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒ  
ドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピ  
ルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性ある  
いは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、  
また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチ  
ンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ  
れる。

経口投与のための液体組成物は、薬理的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤として

は、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟コウのような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

#### 〔実施例〕

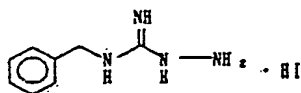
本発明化合物およびその製造方法を以下の実施

例により詳述するが、もちろんこれにより本発明が限定されるものではない。

TLCによる分離の箇所に記載されているカップ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定している。

#### 実施例1

1-アミノ-3-ベンジルグアニジン ヨウ化水素酸塩



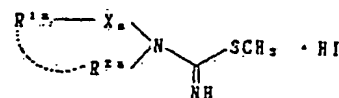
N-ベンジル-S-メチルイソチオウレア ヨウ化水素酸塩(1.98 g)を水(6 ml)および少量のメタノールの混合液に溶解させ、この溶液に抱水ヒドラジン(334 mg)の水溶液(4 ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。その後溶媒を留去し、残留物を減圧下乾燥し、淡黄色結晶(1.82 g)を得た。この結晶をエタノール-水から再結晶し、淡灰色固体(1.18 g)を得た。さらにこの結晶を

メタノールから再結晶し、次の物性値を有する標題化合物(1.08 g)を得た。

IR:  $\nu$  3275, 3125, 1685, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

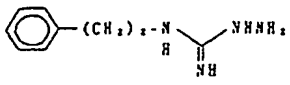
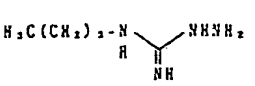
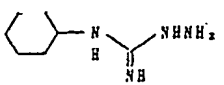
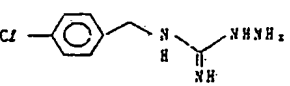
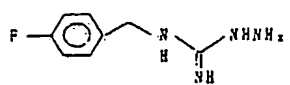
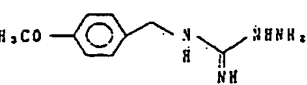
#### 実施例1(a)~1(z)

実施例1で用いたN-ベンジル-S-メチルイソチオウレア ヨウ化水素酸塩のかわりに、相当する適当な、一般式



で示される化合物を用いて実施例1と同様にして、次表2に示す本発明化合物を得た。ただし、実施例番号1(r)および1(x)~1(z)では、抱水ヒドラジンのかわりに相当する適当なヒドラジン誘導体を用い、また、実施例番号1(j)、1(k)および1(s)~1(x)の化合物は塩酸塩に、1(l)の化合物は硫酸塩に、1(y)の化合物は酢酸塩にした。

受 2

実施例 番号	構 造 式	名 称	T L C	I R
1(a)		1-アミノ-3-フェニルグア ニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.4 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3350~3150, 1660~ 1630, 745, 690 cm <sup>-1</sup>
1(b)		1-アミノ-3-n-プロピルグア ニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.5 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)	ν 3250~3150, 2950, 1650~1640 cm <sup>-1</sup>
1(c)		1-アミノ-3-シクロヘキシル グアニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)	ν 3225~3175, 2925, 1660~1640 cm <sup>-1</sup>
1(d)		1-アミノ-3-(4-クロロベン ゼン) グアニジン ヨウ化水素 酸塩	Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3275, 3125, 1680, 1630 cm <sup>-1</sup>
1(e)		1-アミノ-3-(4-フルオロ ベンゼン) グアニジン ヨウ化水 素酸塩	Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3400, 3250, 1680, 1650 cm <sup>-1</sup>
1(f)		1-アミノ-3-(4-メトキシ ベンゼン) グアニジン ヨウ化水 素酸塩	Rf 0.6 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3325, 3225, 3150, 1630, 1240 cm <sup>-1</sup>

受 2 (続 き)

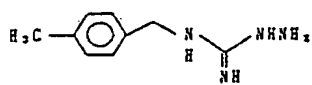
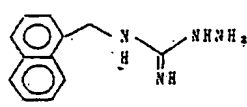
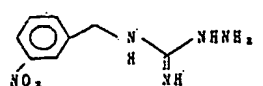
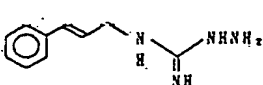
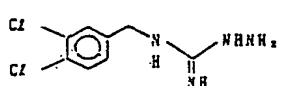
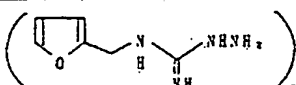
実施例 番号	構 造 式	名 称	T L C	I R
1(g)		1-アミノ-3-(4-メチルベン ゼン) グアニジン ヨウ化水素 酸塩	Rf 0.5 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3400~3200, 1660, 1630, 530 cm <sup>-1</sup>
1(h)		1-アミノ-3-(1-ナフチル メチル) グアニジン ヨウ化水素 酸塩	Rf 0.59 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)	ν 3325, 3250~3150, 1640, 790, 760 cm <sup>-1</sup>
1(i)		1-アミノ-3-(3-ニトロベン ゼン) グアニジン ヨウ化水素 酸塩	Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3250, 1670, 1640, 1530, 1350, 970, 730 cm <sup>-1</sup>
1(j)		1-アミノ-3-(3-フェニル -2-プロペニル) グアニジン 塩酸塩	Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3600~2750, 1620 cm <sup>-1</sup>
1(k)		1-アミノ-3-(3,4-ジクロロ ベンゼン) グアニジン 塩酸塩	Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	ν 3400~2300, 1660, 1640, 1505, 1195, 1020, 930 cm <sup>-1</sup>
1(l)		1-アミノ-3-フルフリルグア ニジン 硫酸塩	Rf 0.73 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 5 : 1 : 1)	ν 3600~2800, 1600~ 1610, 1255~1170, 1000 cm <sup>-1</sup>

表 2 (続き)

実施例 番号	構造式	名 称	T L C	I R
1(m)		1-アミノ-3,3-ジエチルグア ニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.27 (クロロホルム :メタノール =3:1)	ν 3450, 3250~3175, 1620, 1580 cm <sup>-1</sup>
1(n)		1-アミノ-3-ベンジル-3- フェニルグアニジン ヨウ化水素 酸塩	Rf 0.80 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	ν 3400, 3250, 3150, 1640, 1620, 1560 cm <sup>-1</sup>
1(o)		1-アミノ-3-フェニル-3- メチルグアニジン ヨウ化水素酸 塩	Rf 0.57 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	ν 3350, 3275, 3175, 1630, 1570, 940, 680 cm <sup>-1</sup>
1(p)		1-アミノ-3-ベンジル-3- メチルグアニジン ヨウ化水素酸 塩	Rf 0.59 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	ν 3400, 3275, 3220, 1630, 1010, 690, 550 cm <sup>-1</sup>
1(q)		1-アミノ-3,3-ジプロピルグア ニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.6 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	ν 3400, 3275, 3200, 2975, 1630, 1010, 570~550 cm <sup>-1</sup>

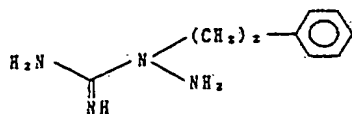
表 2 (続き)

実施例 番号	構造式	名 称	T L C	I R
1(r)		1-アミノ-1-メチル-3-ベン ジルグアニジン ヨウ化水素酸 塩	Rf 0.2 (クロロホルム :メタノール =5:1)	ν 3300~3150, 1660~ 1640, 1450, 1020, 750 cm <sup>-1</sup>
1(s)		1-ピペリジンカルボヒドラジド イミド 塩酸塩	Rf 0.2 (クロロホルム :テトラヒド ロフラン:酢 酸=3:1:1)	ν 3600~2600, 2915, 1640~1560, 1430, 1230 cm <sup>-1</sup>
1(t)		1-(1,2,3,4-テトラヒドロ)イ ソキノリンカルボヒドラジド イ ミド 塩酸塩	Rf 0.50 (クロロホルム :テトラヒド ロフラン:酢 酸=3:1:1)	ν 3600~2100, 1660, 1625, 1590, 1440, 1215, 760 cm <sup>-1</sup>
1(u)		1-ピロリジンカルボヒドラジド イミド 塩酸塩	Rf 0.25 (クロロホルム :テトラヒド ロフラン:酢 酸=3:1:1)	ν 3600~2000, 1670~ 1630, 1570, 1440, 1215, 1090 cm <sup>-1</sup>
1(v)		4-モルフォリンカルボヒドラジ ド イミド 塩酸塩	Rf 0.22 (クロロホルム :テトラヒド ロフラン:酢 酸=3:1:1)	ν 3600~2400, 1630, 1585, 1430, 1230, 1100 cm <sup>-1</sup>

実施例 番号	化 学 式	名 称	T L C	I R
1(w)		1-(4-ヒドロキシ)ピペリジンカルボヒドラジド イミド 塩酸塩	Rf 0.33 (クロロホルム : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 3:1:1)	ν 3650~2500, 1630, 1590, 1430, 1060 $\text{cm}^{-1}$
1(x)		N'-メチル-4-モルフェリンカルボヒドラジド イミド	Rf 0.23 (酢酸エテル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3650~2600, 1630, 1610, 1420, 1290, 1105 $\text{cm}^{-1}$
1(y)		1-アミノ-1-フェニル-3-フェニルグアニジン ヨウ化水素酸塩	Rf 0.58 (酢酸エテル : 酢酸 : 水 = 10:1:1)	ν 3600~2400, 1620, 1580, 1485, 1240, 750 $\text{cm}^{-1}$
1(z)		N'-イソプロピル-1-(4-ヒドロキシ)ピペリジンカルボヒドラジド イミド 酢酸塩	Rf 0.41 (酢酸エテル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3650~2600, 2930, 1710, 1620, 1430, 1235, 1055 $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 2

## 1-アミノ-1-フェネチルグアニジン



硫酸アンモニウム(2.7g)をアンモニウム水(10N:50ml)に溶かした。その溶液にイソプロパノール(25 ml)、次にN-シアノ-N-フェネチルヒドラジン(3.3g)を加え、2.5時間還流した。

その反応液を室温にまで冷却して、二層に分離させた。上層の水層を減圧下、濃縮乾燥し、得られた残留物を熱メタノールで2回抽出し、抽出液を濃縮すると油状残留物が得られた。これに少量のエタノールを加え、生成した結晶をろ取した。この結晶をメタノールから再結晶して次の物性値を有する標題化合物(586g)を得た。

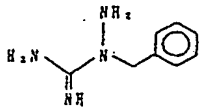
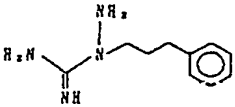
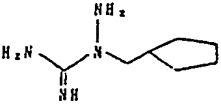
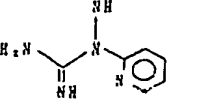
T L C : R f 0.52 (酢酸エテル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

I R : ν 3300, 1630, 1590, 1570, 1100, 910, 610  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 2 (a) ~ 2 (d)

実施例 2 で用いた N-シアノ-N-フェネチルヒドラジンのかわりに、相当する適当なヒドラジン誘導体を用いて実施例 2 と同様にして次表 3 に示す本発明化合物を得た。ただし実施例 2 (d) の化合物は硫酸塩とした。



実施例 番号	構 造 式	名 称	T L C	I R
2(a)		1-アミノ-1-ベンジルグアニジン	Rf 0.50 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3350, 1650, 1630, 1595, 1560, 1110, 725, 610 cm <sup>-1</sup>
2(b)		1-アミノ-1-(3-フェニルプロピル)グアニジン	Rf 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3600~2500, 1750~1400, 1330, 1150 cm <sup>-1</sup>
2(c)		1-アミノ-1-シクロヘンチルメチルグアニジン	Rf 0.62 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3600~2500, 2940, 1740~1370 cm <sup>-1</sup>
2(d)	 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1-アミノ-1-(2-ピリジル)グアニジン 硫酸塩	Rf 0.56 (クロロホルム : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 3:1:1)	ν 3400~2400, 1650, 1625, 1570, 1495, 1410, 1030 cm <sup>-1</sup>

## 製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

- ・ 1-アミノ-3-ベンジルグアニジン  
ヨウ化水素酸塩 …… 5 g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤)  
…………… 0.2g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) …… 0.1g
- ・ 微結晶セルロース …… 4.7g

特許出願人 小野薬品工業株式会社  
代理人 弁理士 大家 邦 久

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/445	ABN	
	ADP	
C 07 D 31/47		7242-4C
211/06		7242-4C
211/46		8314-4C
213/77		8413-4C
217/06		6742-4C
295/20	Z	7822-4C
307/52		
⑦発 明 者 宮 本	積	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会 社水無瀬研究所内